

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 198

TITRE DE LA THÈSE

LE CHROMOSOME 18 EN ANNEAU
A PROPOS D'UN CAS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe MOURRIERAS

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe*

né le 4 Août 1941

à ISSOIRE (Puy-de-Dôme)

FACULTÉ MÉDICALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

1880-1881



LE CHROMOSOME EN ANNEAU

PROPOS D'UN CAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Centre de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
a acquis ce document pour la Bibliothèque de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
à la suite d'un don de la Bibliothèque de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

1880-1881

https://archive.org/details/IA41552601_0007

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 198

TITRE DE LA THÈSE

LE CHROMOSOME 18 EN ANNEAU
A PROPOS D'UN CAS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe MOURRIERAS

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe*

né le 4 Août 1941

à ISSOIRE (Puy-de-Dôme)

Année 1907 - n° 138

THÈSE DE LA THÈSE

LE CHROMOSOME EN ANNÉAU
A PROPOS D'UN CAS

THÈSE

Présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine
par Monsieur Louis LAFONT, Docteur en Médecine



1907

Philippe MOURIERAS

Docteur en Médecine et en Pharmacie de la Faculté de Lyon

le 12 Août 1911

à Paris (Maison de la Faculté)

PERSONNEL de la FACULTE

=====

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER -
SARROUY - BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX -

- : -

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et D'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J. F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie Expérimentale

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie Appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et médecine générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.	Pathologie chirurgicale
X.	Pathologie générale et expérimentale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine générale
J. P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANÇOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie Biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. J. O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J. P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEÛZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J. C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J. J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J. A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L. C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie

MM. M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J. L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J. C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
J. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Me A. PINET	Electro-Radiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J. L. CHASSARD	Electro-Radiologie

MM. R. GARMIER
P. DUMAS
J. SCHNEPP
G. NOEL

Obstétrique
Stomatologie
Orthopédie
Médecine générale

- : -

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur JEUNE

- Assesseurs :

M. le Professeur Agrégé ROBERT

M. le Professeur Agrégé BETHENOD

M. le Professeur Agrégé FREYCON

o o
o

A la mémoire du Médecin Lieutenant Colonel Pierre ROZAN

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEUNE

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.
Au cours du semestre passé dans son service, il nous a
séduit par la vivacité de son esprit, son étonnante mémoire
et l'esprit de recherche passionné qu'il apporte dans tout ce
qu'il entreprend.

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre
Président de Thèse. Qu'il trouve ici toute notre reconnais-
sance.

A ma grand-mère

A ma mère, à mon père

A ma femme

A Bruno

A ma belle famille

A tous les miens

A mes amis

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé ROBERT

C'est toujours avec bienveillance qu'il nous a reçu pour nous guider et nous encourager dans notre travail. Ses conseils nous ont été précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Sa réputation de gentillesse et de profonde humanité envers les malades nous font regretter de ne pas avoir été son externe.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé FREYCON

Son esprit critique, la rigueur de sa méthode, son extrême précision nous ont appris, en quelques mois passés auprès de lui, à examiner un enfant. Nous ne l'oublierons jamais. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,
comme externe,

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Monsieur le Professeur FROMENT

Monsieur le Professeur J. PERRIN

Monsieur le Professeur GUICHARD

Monsieur le Professeur JEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé FREYCON

Monsieur le Professeur VACHON

comme "Interne Suppléant"

Monsieur le Professeur BRUN

A tous ceux qui m'ont aidé avec bienveillance à la réalisation de ce
travail : Madame le Docteur LAURENT, Madame le Docteur NIVELON,
Monsieur le Professeur C. MOURIQUAND, Monsieur
le Docteur MICHEL.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire et
de l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes.

A Monsieur le Médecin Colonel GROSSETETE
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

INTRODUCTION

Le chromosome se définit par deux paramètres :

- . la taille
- . la position du centromère.

Les extrémités d'un tel chromosome n'ont pas tendance à fusionner grâce à la présence à ces extrémités de télomères. Il faut donc qu'il y ait perte de ces télomères pour que la soudure puisse se réaliser.

Le chromosome en anneau résulte de la rupture des deux extrémités d'un chromosome et de leur soudure. Les deux fragments acentriques terminaux, qu'ils subissent ou non des phénomènes de recollement, dégénèrent dans le cytoplasme. La formation d'un chromosome en anneau constitue donc une double délétion, ceci aboutit à une perte de matériel chromosomique qui explique les anomalies observées en pathologie humaine.

En 1922, L. V. MORGAN décrit un chromosome en forme de lettre U, plus ou moins fermée, chez une femelle de *Drosophila mélanogaster*. En 1930, NAVASHIN décrit des chromosomes en forme d'anneau chez une plante naturelle : *Crépis tectorum*.

Dès lors les chromosomes en anneau sont décrits chez la *Drosophila melanogaster* (L. V. MORGAN 1932), le maïs *Zea* (Mc. Clintock 1938), *Tulipa* et *Tradescantia* (Upcott 1937).

Dans l'espèce humaine, les anneaux furent décrits :

- 1) dans des cellules néoplasiques (cancers ou hémopathies)
- 2) dans des cellules irradiées, in vitro ou in vivo
- 3) s'opposant aux deux groupes précédents d'anneaux acquis, le troisième groupe comporte les chromosomes en anneaux chez des individus porteurs de malformations congénitales. Depuis quatre ans, les observations se multiplient :
 - l'existence de chromosomes X en anneau, associés à des dysgénésies gonadiques, fut décrite sept fois (7, 12, 32, 44, 46, 54, 56)
 - les observations de transformation en anneau d'un autosome concernent les chromosomes suivants :

Groupe A : trois observations (18, 22, 51).

Groupe B : deux observations concernant le chromosome 5 (61, 66).

Groupe C : trois observations (3, 19, 65, 69).

Groupe D : neuf observations (1, 6, 10, 21, 34, 52, 58, 67, 71).

Groupe F : pas d'observations.

Groupe G : trois observations (9, 31, 41).

Groupe E : dix observations concernant les chromosomes 17-18
(11, 20, 23, 24, 30, 40, 45, 53, 55, 71).

Une observation de chromosome en anneau décrite par ATKINS n'a pu être classée dans l'un de ces groupes. (4)

Nous nous proposons d'étudier, après le rappel des dix observations de la littérature concernant le groupe E, une observation de chromosome 18 en anneau chez un malade porteur de multiples malformations congénitales. Cette observation sera comparée aux autres observations de chromosome en anneau en 17-18, puis aux syndromes de délétion du bras court et du bras long du chromosome 18.

Le lymphoedème dont est porteur notre malade sera ensuite étudié dans ses relations avec les anomalies chromosomiques. Un chapitre sera consacré aux données expérimentales et aux données cytogénétiques.

CHAPITRE I

LES OBSERVATIONS

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Les deux premières concernent un anneau dans le groupe E (chromosome 16-17-18). Nous pensons qu'elles peuvent trouver place dans cette étude. Les huit autres précisent que l'anneau est en 18.

OBSERVATION N°1 (WANG et Coll. 71)

Elle concerne un garçon.

Antécédents familiaux : La mère est âgée de 23 ans au moment de la naissance de l'enfant. Elle a déjà deux enfants normaux et a présenté une fausse couche avant la naissance du propositus et une autre après la naissance de celui-ci. Il n'y a pas eu d'irradiation avant ou pendant la grossesse.

Antécédents personnels : La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. L'enfant a des antécédents de crises convulsives depuis l'âge de 5 ans avec tracé électro-encéphalographique normal. Il est hospitalisé pour bilan d'un retard mental sévère, et c'est alors que sont mentionnées les malformations.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : au niveau des yeux il est noté un hypertélorisme et un épicanthus bilatéral. L'atrésie de l'oreille moyenne est rendue responsable d'un défaut de prononciation.

Malformations des membres : au niveau des pieds, il existe une syndactylie du 2ème et du 3ème orteil bilatérale.

Examen cyto-génétique : dans toutes les cellules sanguines étudiées, un chromosome du groupe 16-18 est absent et remplacé par un chromosome en anneau dont le diamètre est plus petit que la largeur des chromosomes du groupe 21-22. Dans 15 % des cellules, l'anneau est deux fois plus grand que dans la majorité des cellules observées et paraît avoir deux constriction.

OBSERVATION N° 2 (GENEST et Coll. 20)

Elle concerne une fille âgée de 3 ans.

Antécédents familiaux : Le père et la mère sont âgés de 31 ans lors de la naissance, et sont bien portants, de même que leurs deux autres enfants : un garçon et une fille.

Leur caryotype à tous quatre est normal. Il n'y a pas de malformés dans la famille.

Antécédents personnels : La grossesse s'est déroulée normalement, sans prise médicamenteuse. La fillette hospitalisée à l'âge de 3 ans, présente les malformations suivantes :

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : les yeux présentent un épicanthus bilatéral et un hypertélorisme.

Au niveau des oreilles, il est noté une imperforation du conduit auditif externe, et une hypoplasie de l'oreille moyenne.

Malformations des membres : les pieds sont malformés avec talons saillants, le gros orteil est court, le second orteil tend à recouvrir le troisième.

Un retard mental est noté, dans lequel intervient sa surdité.

Examen cytogénétique : l'examen cytogénétique, fait à partir d'une culture de leucocytes du sang périphérique, montre un nombre normal de 46 chromosomes sur les 128 mitoses observées.

Dans toutes les cellules un chromosome en anneau remplace un chromosome du groupe 16-18. L'anneau est simple à la prophase et double à la métaphase.

Le bras court d'un chromosome du groupe 13-15 a doublé de longueur et les auteurs pensent à une translocation partielle sur un chromosome du groupe 13-15.

OBSERVATION N° 3 (LUCAS et Coll. 45)

Elle concerne une fille âgée d'un an.

Antécédents familiaux : le père et la mère sont âgés respectivement de 24 et 25 ans lors de la naissance de l'enfant. La malade a un frère aîné en bonne santé. La mère a présenté une fausse couche de quatre mois avant la naissance du propositus. Aucune malformation congénitale n'est retrouvée dans la famille. Les caryotypes des parents et du frère sont normaux.

Antécédents personnels : l'enfant est née au terme d'une grossesse normale, sans irradiation, sans toxémie gravidique, sans rubéole et sans autre affection virale.

Hospitalisée à l'âge de 9 mois, elle présente, outre un retard mental, les malformations suivantes :

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : une microcéphale est notée. Il y a une micrognathie avec fissure palatine sans bec-de-lièvre.

Les yeux sont normaux.

Malformation des membres : une luxation congénitale de la hanche gauche est notée.

Examen dermatoglyphique :

Il ne montre rien d'évident au niveau des mains et des pieds.

Examen cytogénétique :

L'étude cytogénétique faite à partir de cellules sanguines montre deux lignées cellulaires :

- l'une à 46 chromosomes, minoritaire,
- l'autre à 46 chromosomes, dont un anneau en 18, majoritaire.

La morphologie de l'anneau est variable : anneau simple ou double, en fer à cheval.

Une culture de fibroblastes a montré une diminution des cellules contenant l'anneau et une augmentation des cellules à caryotype normal.

Etude des groupes sanguins :

La double délétion n'intéresse pas le locus MNS puisque l'enfant est hétérozygote pour le groupe MNS.

OBSERVATION N° 4 (GROPP et Coll. 23)

Elle concerne un garçon de 17 mois.

Antécédents familiaux : le père et la mère âgés de 27 et 26 ans lors de la naissance, sont bien portants. C'est le premier enfant de la famille, il n'y a pas de fausses couches. On ne retrouve aucune malformation dans la famille.

Le caryotype de la mère est normal, celui du père montre de petites différences dans la taille et la forme du chromosome 18.

Antécédents personnels : né au terme d'une grossesse normale, l'enfant pèse 3,230 Kg à la naissance. Il a été suivi régulièrement jusqu'à l'âge de 17 mois où il présente un retard psycho-moteur et les anomalies suivantes :

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : il existe une dolichocéphalie, une implantation basse des oreilles, un palais ogival, une micrognathie.

Malformations des membres : les mains sont petites et carrées, et les pieds sont anormaux avec talons proéminents.

Malformations viscérales : une cardiopathie congénitale est notée, probablement communication inter-ventriculaire. Il existe aussi des malformations de l'appareil urinaire avec hydronéphrose à gauche et mégauretères bilatéraux.

Examen dermatoglyphique :

Il n'a pas montré d'anomalies.

Examen cytogénétique :

Cette étude faite à partir de culture de cellules de sang périphérique a montré dans toutes les cellules comptées un nombre de chromosomes égal à 46, et dans chaque cellule un chromosome en anneau remplaçant un chromosome manquant du groupe E, probablement le n° 18.

L'anneau a été trouvé variable dans sa forme et plus dense que dans les autres chromosomes.

OBSERVATION N° 5 (de GROUCHY et Coll. 24)

Elle concerne une fille de 5 ans, de race noire.

Antécédents familiaux : la mère et le père, âgés de 27 et 37 ans à la naissance de l'enfant, sont de race noire, originaires de la Martinique. Ils ne sont pas consanguins.

La fratrie comprend : un garçon âgé de 8 ans, une fille de 7 ans, un garçon de 3 ans et une fille d'un an. Les germains de la malade sont bien portants. Entre celle-ci et l'avant dernier enfant, la mère a eu

un avortement de 5 mois.

L'examen du caryotype des parents, des frères et des soeurs de la malade a montré l'existence de chromosomes normaux.

Antécédents personnels : l'enfant est née au terme de 8 mois, et pesait 2,300 Kg. A six semaines, la mère a tenté de mettre fin à sa grossesse en absorbant de la quinine.

Le développement staturo-pondéral au cours des premières années a été normal. En revanche, le développement psycho-moteur a été retardé, l'enfant n'a souri qu'à 8 mois, s'est tenue assise à 10 mois, debout à 14 mois et n'a marché seule qu'à 2 ans 1/2. Elle ne prononce que quelques mots et n'est pas propre.

Syndrome général :

A l'âge de 5 ans elle pèse 11,700 Kg pour une taille de 100 cm, son P. C. est de 51 cm. L'enfant est hypotonique.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : le faciès est un peu particulier du fait d'un écartement des yeux paraissant à la limite supérieure de la normale, un épicanthus peu marqué et une implantation basse des cheveux.

Malformations du tronc : les mamelons sont anormalement écartés, les côtes sont horizontales. Il existe un pterygium colli peu prononcé, mais indiscutable, plus net à gauche qu'à droite.

Examen dermatoglyphique :

Dermatoglyphes palmaires :

Le triradius est en position t' dans les deux mains. Il existe en outre une boucle radiale bilatérale en position très élevée. Les prolongements des triradius de la base des doigts sont horizontaux.

Dermatoglyphes digitaux :

Seuls les deux pouces possèdent une boucle cubitale ; tous les autres doigts ont un tourbillon.

Examen cytogénétique :

Cette étude faite à partir de cultures de sang circulant a montré l'existence de 46 chromosomes dans toutes les cellules comptées, un chromosome du groupe 17-18 (probablement 18) étant remplacé par un anneau.

Etude des groupes sanguins :

La malade est hétérozygote pour les groupes MNSs et Kidd.

OBSERVATION N° 6 (BERNARD et Coll. 11)

Elle concerne une fille âgée de 6 ans.

Antécédents familiaux : le père et la mère sont âgés de 33 et 25 ans lors de la naissance de l'enfant en 1959. L'enfant est fille unique. Le père et la mère ont un caryotype normal.

Antécédents personnels : l'enfant est née au terme d'une grossesse normale et pèse 3 Kg à la naissance. L'accouchement fut sans incident. Les premières années de la vie furent marquées par des épisodes infectieux des voies aériennes supérieures. On note également un épisode convulsif avec hémiparésie droite transitoire.

Les développements staturo-pondéral et psycho-moteur sont très perturbés. La station assise n'est acquise qu'à l'âge de 9 mois, la marche à 2 ans 1/2.

Syndrome général :

L'enfant ne parle pratiquement pas à 6 ans ; elle reconnaît toutefois son entourage. Son Q. I. est de 48. Elle mesure 95 cm, pèse 14 Kg et a un périmètre crânien de 44 cm.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : outre la microcéphalie, le faciès est particulier, associant un hypertélorisme et un épicanthus discret, un strabisme et une microphthalmie, enfin une implantation anormale des oreilles et une fissure palatine.

Malformation du tronc : les côtes ont une orientation franchement anormale.

Malformations des membres : les mains sont anormales avec une implantation basse du pouce, une camptodactylie discrète du 5ème doigt, et une ébauche de syndactylie des 3ème et 4ème doigts. Aux membres inférieurs, il existe un genuvalgum et des pieds creux bilatéraux.

Examen dermatoglyphique :

Dermatoglyphes palmaires : le triradius axial est en position t' à gauche, à droite il est nettement situé sur l'éminence hypothénar où il existe une formation à orientation verticale. Le prolongement des triradius de la base des doigts est horizontal (indice 31). Il existe également un écart anormal entre les triradius a et b dans les deux mains.

Dermatoglyphes digitaux : seul le pouce gauche possède un tourbillon, tous les autres doigts ont une boucle cubitale.

Examen cytogénétique :

Par deux fois, sur des cultures de leucocytes du sang circulant, cet examen a montré 46 chromosomes dans toutes les cellules, dont un anneau en 17 ou 18.

OBSERVATION N° 7 (LEJEUNE et Coll. 40)

Elle concerne un nourrisson de sexe masculin né le 13 juin 1965.

Antécédents familiaux : le père et la mère âgés de 19 et 22 ans au moment de la naissance sont bien portants. Tous deux ont un caryotype normal.

Antécédents personnels : né au terme d'une grossesse normale, l'enfant pèse 2,460 Kg et mesure 43 cm. Dès les premiers jours apparaît une diarrhée quasi-permanente, l'enfant ne quitte pas l'hôpital et présente à l'âge d'un mois :

Syndrome général :

L'enfant est extrêmement hypotrophique, pèse 2,540 Kg à l'âge d'un mois ; il présente une peau lâche formant de nombreux plis surtout aux membres. La pigmentation brun olivâtre rappelle la mélanodermie, l'enfant n'a pas été transfusé.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : microcéphalie (P. C. = 33 cm) avec un crâne allongé dans le sens antéro-postérieur, aplati latéralement.

Le faciès est particulier avec saillie de la pointe du nez et rétraction du front.

Les oreilles sont grandes, plaquées sur la région temporale et leur grand axe est légèrement oblique en bas et en avant. Le pavillon est plat, l'anthélix peu marqué dans sa portion antérieure, la fossette scaphoïde presque inexistante, l'antitragus et le lobule sont anormalement développés.

La conque est large, et l'hélix assez peu ourlé présente un très discret tubercule de DARWIN.

Les coins des lèvres sont tombants et la bouche est largement fendue.

Il existe un discret épicanthus et un léger hypertélorisme.

Malformations du tronc : les mamelons sont anormalement écartés.

Il existe une fossette précoccygienne profonde, mais pas de fossettes sous-acromiales.

Un hypospadias est noté.

Malformations des membres : les avant-bras sont en demi-flexion permanente et les doigts sont repliés sur la paume de la main, les quatre derniers doigts sont recouverts par le pouce. L'index tend à recouvrir le majeur, et l'annulaire à recouvrir l'auriculaire.

Les ongles sont longs, bombés transversalement.

Les pieds sont très anormaux : le talon est extrêmement saillant, la plante du pied franchement convexe, et l'avant-pied est replié vers la jambe, faisant un axe de 45° avec celle-ci. Les ongles sont pratiquement inexistantes aux 3èmes, 4èmes et 5èmes orteils des deux pieds.

Examen dermatoglyphique :

Il montre la présence de cinq tourbillons au niveau des pulpes digitales.

Examen cytogénétique :

Cette étude a montré sur un examen de sang périphérique 88 cellules possédant 46 chromosomes dont un anneau remplaçant un chromosome 18, 12 cellules possédant 45 chromosomes par perte de l'anneau, et une cellule possédant 47 chromosomes dont deux anneaux.

Une biopsie de peau révèle 53 cellules porteuses de l'anneau et 5 cellules l'ayant perdu.

Quelques fragments d'aponévrose maintenus en culture trois mois ont montré 117 cellules portant le 18 en anneau et 43 l'ayant perdu. De plus, une cellule est à 47 chromosomes possédant deux anneaux.

L'enfant paraît donc être une mosaïque vraisemblablement issue d'un zygote porteur d'un chromosome 18 en anneau. Il peut être considéré comme entièrement haplo-18 pour les gènes perdus lors de la fabrication de l'anneau ; comme haplo-18 partiel pour l'ensemble des gènes du 18 dans les cellules à 45 chromosomes et triplo 18 pour les rares cellules à deux anneaux ou pour les cellules à grand anneau.

OBSERVATION N° 8 (PALMER et Coll. 53)

Elle concerne un garçon âgé de 10 ans.

Antécédents familiaux : le père et la mère sont âgés de 29 et 26 ans à la naissance. Ils sont en bonne santé et ne sont pas consanguins. La famille comporte quatre autres enfants en bonne santé. Un enfant est mort de circulaire du cordon. Le père et la mère ont des caryotypes normaux.

Antécédents personnels : l'enfant est né au terme d'une grossesse sans histoire ; l'accouchement fut sans incidents ; l'enfant pèse 3,970 Kg à la naissance et il est cyanosé.

Dès la naissance il est noté une cardiopathie, des malformations des pieds et des mouvements limités au niveau des coudes.

Le développement psycho-moteur n'est pas normal, l'enfant se tient assis à 9 mois, marche à 3 ans, il n'est pas propre à 5 ans.

A 10 ans, il présente un retard mental important, ne dit que trois mots à la suite. Il mesure 126 cm et pèse 21,200 kg.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : une microcéphalie est notée avec un périmètre crânien de 49 cm. Il s'y associe une inclinaison anti-mongoloïde des yeux, un hypertélorisme, un nystagmus, une implantation basse des cheveux à la partie postérieure, une implantation basse des oreilles, des arcades sourcilières saillantes. Le coin des lèvres est tombant. L'audiogramme a montré une chute sur les fréquences aigües.

Malformations du tronc : il existe un bombement précordial et des anomalies radiologiques au niveau de la colonne lombaire. Un léger pterigium colli est noté.

Malformations des membres : il existe une limitation de la flexion-extension des coudes avec luxation postérieure de la tête radiale et malposition de la coronofide. Les poignets ont une déviation cubitale, les mains sont trapues, la paume est large, les doigts sont courts surtout le 2ème et le 5ème, le pouce est large et implanté bas.

Les membres inférieurs sont grêles avec gros genoux, les chevilles sont presque bloquées avec pieds-bots valgus et des talons saillants. Le 3ème orteil est fléchi sous le 2ème, les 4ème et 5ème orteils sont modérément fléchis.

Tous les ongles sont bombés et légèrement cyanosés.

Malformations viscérales : une cardiopathie est notée : communication inter-auriculaire et retour veineux pulmonaire anormal.

Examen dermatoglyphique :

Le triradius axial est en position t des deux côtés, et 6 des 10 doigts ont des tourbillons : les doigts restants ont des boucles. Les orteils ont tous des boucles externes.

Examen cytogénétique :

Cet examen, fait à partir de cellules sanguines, a montré sur 146 cellules comptées que :

- 121 avaient 46 chromosomes dont un anneau en 18,
- 14 avaient 45 chromosomes dont l'anneau, mais avaient perdu un chromosome au hasard.

A partir de culture de fibroblastes, les 18 cellules étudiées avaient 46 chromosomes et toutes avaient l'anneau en 18.

Des études autoradiographiques ont montré que l'anneau se répliquait avec un chromosome 18 normal.

Etude des groupes sanguins :

Elle élimine les gènes des systèmes MNS et Kidd des délétions impliquées lors de la formation de l'anneau.

OBSERVATION N° 9 (HAENTHENS et Coll. 30)

Elle concerne une fille âgée de 12 ans.

Antécédents familiaux : les parents sont en bonne santé ; ils ne sont pas consanguins. La soeur cadette de la malade est également bien portante.

Syndrome général :

L'enfant présente un retard mental avec Q. I. = 44.

Son poids est normal.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : une microcéphalie est notée. Les yeux ont une inclinaison mongoloïde avec hypertélorisme, épicanthus et un strabisme. Les oreilles sont implantées à la limite inférieure de la normale, les pavillons sont petits mais bien modelés. Les conduits auditifs externes sont très étroits. L'audiométrie indique une perte symétrique de l'ouïe pour les hautes fréquences.

Malformations des membres : les pouces sont implantés bas, les doigts sont décrits en suppositoire. Au niveau des pieds, il existe une syndactylie entre les 2ème et 3ème orteils.

Malformations viscérales : à l'âge de 6 ans, une urographie intraveineuse a été pratiquée, elle a montré un rein gauche d'aspect foetal.

Actuellement cet examen s'est normalisé.

Examen cytogénétique :

Cet examen a montré un chromosome 18 en anneau.

OBSERVATION N° 10 (PETIT et Coll. 55)

Elle concerne une fille âgée de trois mois.

Antécédents familiaux : le père et la mère âgés de 23 et 22 ans sont en bonne santé. C'est leur premier enfant. Ils ne signalent pas d'antécédents pathologiques notables. Leur caryotype est normal.

Antécédents personnels : l'enfant est née après 8 mois et demi de grossesse, l'accouchement s'est déroulé normalement, son poids de naissance est de 1,720 Kg. L'enfant est mise en couveuse pendant un mois.

Syndrome général :

A l'âge de neuf semaines, l'enfant pèse 3,100 Kg, son périmètre crânien est de 34,5 cm. Il existe une hypotonie.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : outre la microcéphalie, il existe une rétraction de l'étage moyen de la face. Au niveau des yeux sont notés un ptosis palpébral bilatéral, un nystagmus pendulaire et un colobome inférieur bilatéral s'étendant à l'iris et à la choroïde.

Les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors. La lèvre supérieure est convexe vers le haut, les commissures labiales sont abaissées et encadrées par des nodules jugaux. Les oreilles ont une implantation basse avec un hélix bien ourlé et un anthélix saillant. Les deux conduits auditifs externes sont sténosés et réduits à l'état de fente.

Malformation du tronc : les mamelons sont largement écartés.

Malformations des membres : les doigts sont fuselés et l'implantation des pouces est basse. Celle des orteils est normale.

Malformations viscérales : à la naissance un souffle systolique d'intensité 2/6 est noté, il disparaît au bout de quelques semaines, l'électro-cardiogramme a toujours été normal.

L'urographie intra-veineuse est normale.

Examen dermatoglyphique :

Au niveau des doigts, il est noté sept tourbillons et trois boucles cubitales. Les lignes issues des triradius inter-digitaux ont une horizontalité marquée.

La région hallucale des deux pieds porte une boucle distale.

Examen cytogénétique :

Cette étude faite à partir de leucocytes sanguins montre dans les cent mitoses examinées un nombre de 46 chromosomes, dans chaque mitose un chromosome du groupe 17-18 est manquant et se trouve remplacé par un anneau de la taille d'un chromosome 21-22. L'anneau se présente sous différentes formes.

Des études autoradiographiques ont montré que l'anneau se répliquait avec un chromosome 18 normal.

Examen des groupes sanguins :

Cet examen n'a pas montré d'anomalie des groupes sanguins.

OBSERVATION PERSONNELLE

Elle concerne un garçon né le 6 mai 1959 et âgé de 7 ans et 4 mois quand il est admis à la Clinique Médicale Infantile du Professeur JEUNE.

Antécédents familiaux : le père et la mère sont âgés de 35 et 31 ans au moment de la naissance de l'enfant. Ils sont de taille moyenne (1,70 m et 1,64 m respectivement), en bonne santé et ne sont pas consanguins.

Aucune malformation n'est retrouvée dans la famille. L'enfant a un frère aîné âgé de 16 ans et un frère âgé de 6 ans qui est plus grand que lui.

Le caryotype de la mère est normal, celui du père n'a pu être fait.

Antécédents personnels : l'enfant est né au terme d'une grossesse normale, sans prise médicamenteuse, sans fièvre, sans radiothérapie, l'accouchement fut sans incidents et son poids de naissance est de 2,220 Kg.

Il a présenté les maladies de l'enfance : varicelle, oreillons et rougeole. C'est à cette occasion que le médecin de famille constate un souffle systolique avec frémissement.

L'enfant a déjà été hospitalisé deux fois :

- La première hospitalisation à l'âge d'un an dans le service de Pédiatrie du Professeur BERNHEIM est motivée par la découverte de cette cardiopathie.

L'enfant est hypotrophique (poids : 7,200 Kg) ; il est noté un ptosis à l'oeil droit, une anémie hypochrome, une otite. La cardiopathie est bien supportée, il n'y a pas de cyanose, pas de

"squatting" ni de dyspnée. Le souffle systolique est noté à 4/6, entendu au 4ème espace intercostal gauche et dans le dos des deux côtés ; il est accompagné d'un frémissement. La radiographie pulmonaire montre une vascularisation pulmonaire très augmentée ; l'E. C. G. un axe à + 90°, une hypertrophie biventriculaire dans les dérivations précordiales et un bloc de branche droit incomplet en V1.

L'enfant se tient assis à 9 mois et marche à 2 ans.

- Une seconde hospitalisation dans le même service le 5 juin 1962 à l'âge de 3 ans est motivée par une fièvre oscillante depuis deux mois. L'enfant est pâle, le foie est perçu à deux travers de doigt, la rate à trois travers de doigt, la vitesse de sédimentation est à 55 %, le compte d'ADDIS est très perturbé avec 410.000 hématies/mm3 et 7800 leucocytes/mm3.

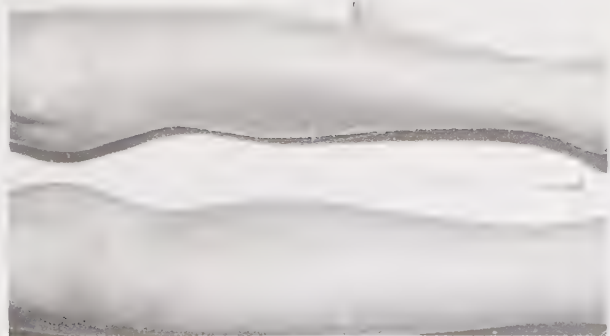
Le diagnostic d'endocardite infectieuse est admis, bien qu'une seule hémoculture ait donné naissance au développement de streptocoque viridans. L'enfant quitte l'hôpital après 60 jours de traitement antibiotique.

A l'âge de 6 ans l'enfant présente une fracture fermée de la jambe gauche, plâtrée pendant trois semaines.

Le 19 septembre 1966, à l'âge de 7 ans et 4 mois, il est hospitalisé dans la Clinique de Pédiatrie du Professeur JEUNE. L'hospitalisation est motivée par un oedème du membre inférieur droit apparu en janvier 1966, ayant débuté au niveau du pied et s'étant étendu en quelques jours progressivement jusqu'à hauteur du mollet.

Syndrome général :

L'enfant présente un retard de croissance harmonieux. Pour une taille de 114 cm, son poids est de 17,500 Kg. L'âge osseux pratiqué a été trouvé compris entre 72 et 84 mois, c'est-à-dire



concordant avec l'âge statural.

Le retard mental est évident : il ne répète pas 10 syllabes, prononce mal certains mots, ne compte que jusqu'à 4, commence à écrire et à reconnaître certaines lettres. Son Q. I. est chiffré à 62 (Méthode de BINET-SIMON).

L'électro-encéphalogramme fut pratiqué par le Docteur LANTERNIER : A l'état de veille prédomine un rythme à 7-8 cycles/seconde, légèrement plus ample sur l'hémisphère droit, réagissant à l'ouverture des yeux. La stimulation lumineuse intermittente est sans effet. L'hyperpnée assez bien réalisée ralentit considérablement le tracé, mais ne provoque pas d'anomalies caractérisées.

Ce tracé n'a pas mis en évidence d'anomalies caractérisées.

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : le périmètre crânien est de 48,8 cm, ce qui correspond à un âge de 18 mois.

Les oreilles sont implantées bas, petites, mal ourlées, le lobule est presque inexistant, l'échancrure du tragus est très élargie.

Au niveau des yeux, il existe un hypertélorisme sans épicanthus, un ptosis de l'oeil droit sans atteinte de la motricité extrinsèque de l'oeil, sans anomalies au fond d'oeil, le champ visuel est normal.

Le nez est retroussé, laissant voir largement les narines de face.

Le coin des lèvres est tombant.

Le maxillaire inférieur est hypoplasique. Les dents présentent de nombreuses caries et les incisives sont dentelées.

Le palais est ogival, sans fissure palatine.

Malformations du tronc : les mamelons sont anormalement écartés.
Il n'y a pas d'anomalies costales.

Malformations des membres : les mains ne sont pas trapues, elles présentent des fossettes à leur face dorsale, les doigts sont en fuseau.

Il n'y a pas d'anomalies des pieds.

L'oedème de la jambe droite est apparu 9 mois avant l'hospitalisation. L'oedème est blanc, mou, gardant le godet, sans signes inflammatoires ; il est du côté opposé à la jambe anciennement fracturée. Il prédomine au dos du pied et s'arrête au-dessous de la pointe de la rotule. Les mensurations objectivent un écart maximum de 2,3 cm entre les mollets droit et gauche. Les cuisses ont des mensurations identiques.

Cet oedème est douloureux spontanément, il entraîne une limitation de l'activité de l'enfant, le soir il est plus important que le matin.

Surtout, cet oedème ne s'accompagne d'aucune anomalie osseuse, ni d'inégalité des membres inférieurs (épine iliaque antéro supérieure - pointe de la malléole externe : 58,5 cm des deux côtés), ni d'angiome plan, ni de varices comme c'est le cas dans le syndrome de KLIPPEL TRENAUNAY.

Ces signes négatifs orientent vers une origine lymphatique de l'oedème.

La lymphographie fut pratiquée par le
Professeur Agrégé DUQUESNEL :

L'injection de "Patent Blue Violet" entre les orteils du côté droit, donc du côté de l'oedème, a mis en évidence une résorption extrêmement anormale avec flaque et résurgence à distance "Dermal Back Flow". La lymphographie a donc été pratiquée du côté gauche, c'est-à-dire du côté apparemment sain. Elle a montré

une richesse assez anormale des capillaires lymphatiques qui sont fins, grêles. Tout le réseau superficiel du dos de la jambe est imprégné avec imprégnation rétrograde et un peu hétérogène des lymphatiques du tissu sous cutané.

Au niveau du pli inguinal, il existe un très grand nombre de canaux lymphatiques imprégnés. Certains s'opacifient à contre courant, d'autres prennent des aspects distordus, en vrille de vigne qui sont atypiques et anormaux.

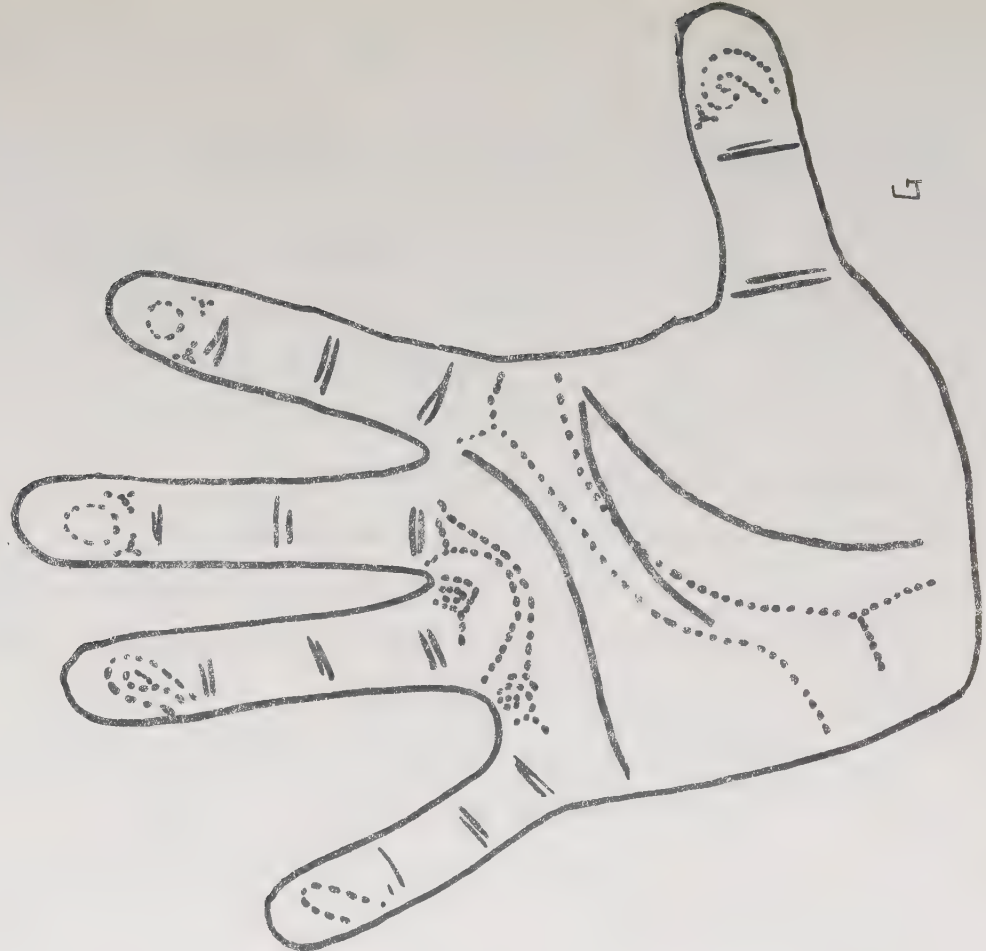
Les films tardifs montrent des ganglions banaux.

Malformations viscérales :

La cardiopathie congénitale non cyanogène est responsable d'une dyspnée d'effort. A l'examen le frémissement est intense, maximum au 2ème - 3ème espace intercostal gauche ; par sa localisation il évoque un rétrécissement pulmonaire. Le souffle systolique est chiffré à 4/6, il irradie dans tout le thorax y compris dans le dos. La radiographie pulmonaire montre une dilatation cardiaque et surtout une importante hypervascularisation pulmonaire. A l'électrocardiogramme, un axe gauche contraste avec un bloc de branche droit incomplet.

Le cathétérisme cardiaque confirme l'existence d'un rétrécissement pulmonaire qui est de localisation valvulaire. Il est relativement serré avec une pression dans le ventricule droit de 95 cm et une pression dans l'artère pulmonaire de 12 cm d'eau. L'oxymétrie montre l'existence d'une communication inter-ventriculaire avec différence d'oxygénation de 2,7 volumes d'oxygène entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire.

L'angiographie sélective du ventricule droit montre, outre le rétrécissement pulmonaire valvulaire, un petit shunt droit-gauche passager avec imprégnation très discrète de l'aorte sur les premiers films de la sériographie.



L'urographie intraveineuse pratiquée s'est montrée normale.

Les examens biologiques de routine

Les examens d'urine : ni sucre, ni albumine,
cytologie négative.

Les examens sanguins : numération formule : normale

Ionogramme sanguin : normal, ainsi que le
dosage de la glycémie et de l'urée sanguine.

Sérologie de la syphilis : négative.

Sérologie de la toxoplasmose : déviation du complément et test de
lyse : négatifs.

Détermination de la chromatine nucléaire selon la méthode de
MOORE et BARR : chromatine négative.

L'étude des dermatoglyphes (Docteur A. NIVELON)

Main droite :

Les plis de flexion sont normaux.

Le triradius axial est t'.

a4. b7. c9. d11. L'indice de CUMMINS est égal à 31.

Pelotes en 7, 9, 11.

Doigts :

I : 17 stries, tourbillon cible.

II : 13 stries, tourbillon raquette.

III : 10 stries, tourbillon raquette.

IV : 14 stries, tourbillon cible.

V : 14 stries, tourbillon raquette.

Compte total de stries : 68.

Main gauche :

Les plis de flexion sont normaux.

Le triradius axial est en t'.

a4. b7. c9. d11. L'indice de CUMMINS est égal à 31.

Pelotes en 7 et 9.

Doigts :

I : 12 stries, tourbillon double boucle.

II : 13 stries, tourbillon cible.

III : 15 stries, tourbillon cible.

IV : 14 stries, tourbillon raquette.

V : 17 stries, boucle cubitale.

Compte total de stries : 139.

Les doigts présentent donc 9 fois un tourbillon ou un équivalent de tourbillon.

Au niveau des pieds, l'aire hallucale présente à droite une grande boucle distale et à gauche un tourbillon.

L'étude cytogénétique : Docteur Colette LAURENT (°)

Cet examen est réalisé à partir d'une microculture de cellules sanguines (leucocytes) selon la technique de MOORHEAD, modifiée par de GROUCHY.

57 cellules sont analysées. Dans chaque cellule, il y a 46 chromosomes dont les chromosomes sexuels XY ; dans chaque cellule un des chromosomes du groupe 17-18 (probablement le n° 18) est remplacé par un anneau. Aucune cellule n'a deux anneaux et aucune n'a perdu l'anneau.

L'anneau se présente sous différents aspects : en forme de 8 d'anneau simple ou d'anneau double.

(°) Chargée de recherches à l'I. N. S. E. R. M.

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur, LYON.

Observation n° 1 003.

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

第 四

第 五

第 六

第 七

第 八

第 一

第 二

第 三

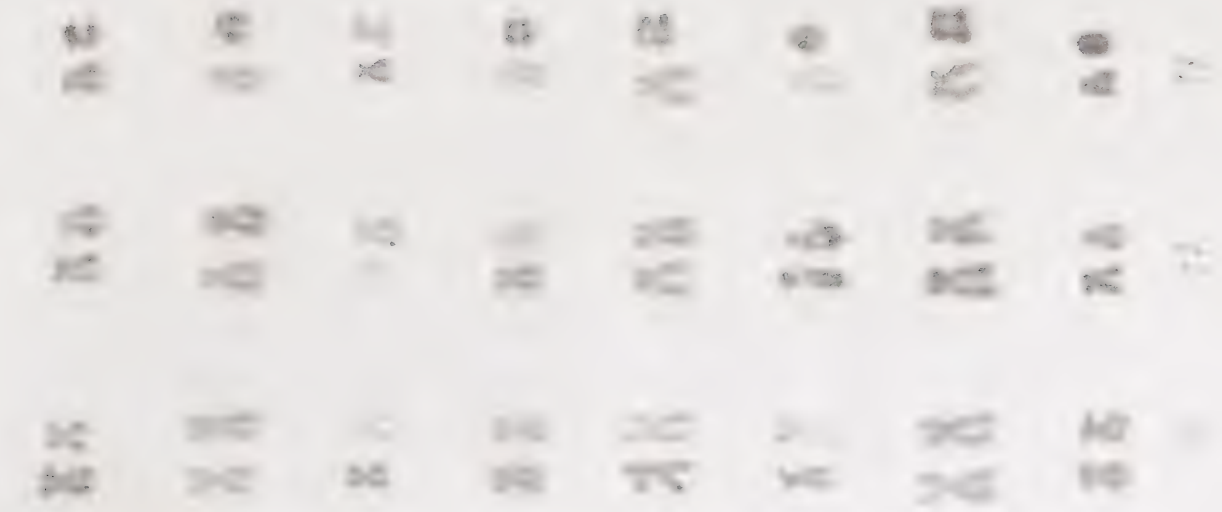
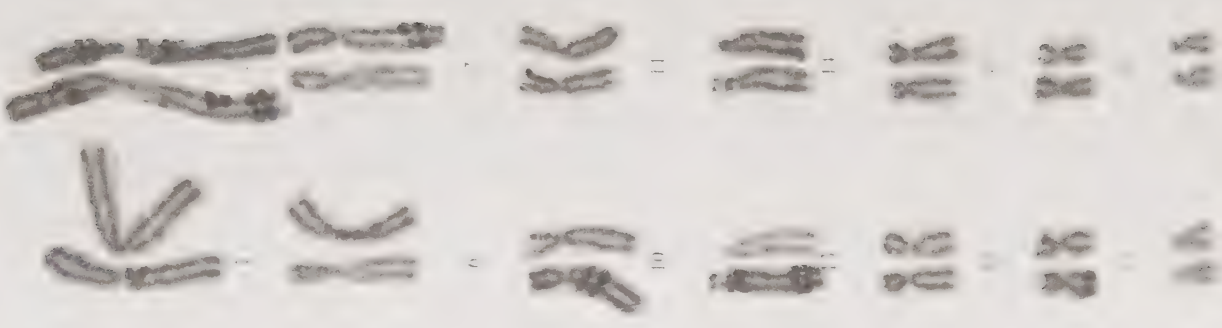
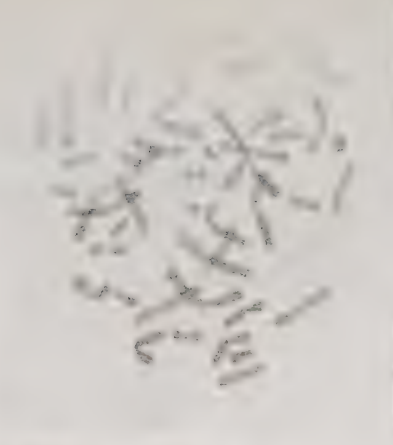
第 四

第 五

第 六

第 七

第 八



Autres examens biologiques pratiqués en vue de déterminer la présence de certains locus sur les extrémités perdues par le chromosome :

Le dosage des enzymes hépatiques :

1-6 di-phosphofructaldolase : 3,6 m. u internationales N = 7

lactico-déshydrogénase : 182 m. u. i N = 235

Leucine aminopeptidase : 14 m. u. i N = 22

Transaminases : SGOT : 10,7 m. u. i N = 19

SGPT : 2,4 m. u. i N = 17

Créatine phosphokinase : 0

Ces taux correspondent aux taux trouvés avec la même méthode chez des enfants du même âge.

L'étude des groupes sanguins (Docteur JOUVENCEAUX)

Cette étude ne montre pas d'anomalies des hémotypes :

Système	ABO	A
	MNS	MNS s (M+N+S+s+)
	P	P2
	Lewis	Le (a-b-)
	Rhésus	Cc DE e (C+C ^w -c+D+e+)
		(R1 R2)
	Luthéran	Lu (a-b+)
	Kidd	JK (a-b+)
	Kell	Kk (K+k+)
	Duffy	Fy (a+b-)
	Xg	Xg (a+)

La seule conclusion possible est que ni le locus MNS, ni le locus Rhésus, ni le locus Kell ne sont situés sur les fragments

chromosomiques perdus puisque le proposant est hétérozygote pour ces trois locus, on ne peut tirer aucune conclusion pour les autres systèmes.

EVOLUTION

L'enfant a été mis au repos au lit et quelques jours ont suffi pour faire régresser l'oedème de manière importante.

A l'âge de 7 ans et demi, l'enfant subit l'intervention chirurgicale (Professeur MICHAUD) que nécessite sa cardiopathie, en voici le compte-rendu : sous circulation extra-corporeale :

- "- Sternotomie et péricardotomie médianes. Thrill assez fort au pied de l'infundibulum et sur l'artère pulmonaire.
- Installation du By Pass. Canulation : deux veines caves. Artère fémorale gauche ; collection veineuse par gravité : oxygénation plastique.
- Mise en route du By Pass. Installation, décompression du ventricule gauche par une petite sonde en gomme poussée dans le ventricule gauche à travers l'oreillette gauche et la mitrale.
- Clampage aortique qui sera maintenu jusqu'à la fin du temps cardiaque.
- Infundibulotomie transversale (3 à 4 cm).

On trouve une crista un peu saillante que l'on respecte de façon à donner un bon point d'appui au patch de fermeture de la communication inter-ventriculaire.

Par contre, on abrase quelques trabécules charnus qui prolongent latéralement la crista et rejoignent la paroi antérieure infundibulaire qu'on émince (il existe un rétrécissement pulmonaire infundibulaire très modéré). On éverse dans le ventricule le cône valvulaire qui est typique de celui d'un rétrécissement pulmonaire, de la taille d'un crayon et incision sur ses deux versants pour faire accepter l'index jusqu'à sa base.

On s'occupe alors de la communication interventriculaire (de découverte et d'abord très faciles) de la dimension de la première phalange de l'index et qu'on obture par une pièce de jersey de téflon. Celle-ci est fixée sur la demi-circonférence inférieure de la communication interventriculaire par des points rapprochés et surjet sur sa demi-circonférence supérieure (Mersilène 000).

Fermeture de l'infundibulotomie par un surjet (Mersilène 000).

Vidange gazeuse par aspiration gauche et ponction aortique.

Déclampage aortique. Le coeur reprend aussitôt ses battements malgré un clampage aortique de trente minutes environ.

Rythme sinusal. Pression spontanée rapidement à 12.

Décanulation. Fermeture de l'artère fémorale gauche par des points séparés.

Le péricarde est largement ouvert dans la plèvre droite.

Fermeture sur un drain pleural et un drain péricardique.

Drain de REDON retro-sternal. "

L'enfant s'est réveillé avec 42° de température et des bouffées d'ondes lentes sur l'électro encéphalogramme. Après un épisode de défaillance cardiaque transitoire, tout va bien le lendemain matin quand à la 36ème heure sont réapparues des troubles de conscience et une fibrillation ventriculaire irréductible.

On s'occupe alors de la communication interventriculaire (de découverte et d'abord très faciles) de la dimension de la première phalange de l'index et qu'on obture par une pièce de jersey de téflon. Celle-ci est fixée sur la demi-circonférence inférieure de la communication interventriculaire par des points rapprochés et surjet sur sa demi-circonférence supérieure (Mersilène 000).

Fermeture de l'infundibulotomie par un surjet (Mersilène 000).

Vidange gazeuse par aspiration gauche et ponction aortique.

Déclampage aortique. Le coeur reprend aussitôt ses battements malgré un clampage aortique de trente minutes environ.

Rythme sinusal. Pression spontanée rapidement à 12.

Décanulation. Fermeture de l'artère fémorale gauche par des points séparés.

Le péricarde est largement ouvert dans la plèvre droite.

Fermeture sur un drain pleural et un drain péricardique.

Drain de REDON retro-sternal. "

L'enfant s'est réveillé avec 42° de température et des bouffées d'ondes lentes sur l'électro encéphalogramme. Après un épisode de défaillance cardiaque transitoire, tout va bien le lendemain matin quand à la 36ème heure sont réapparues des troubles de conscience et une fibrillation ventriculaire irréductible.

CHAPITRE II

ESSAI DE DESCRIPTION DU SYNDROME POLYMALFORMATIF

CORRESPONDANT AU CHROMOSOME 18 EN ANNEAU

A partir des dix observations de chromosomes 17-18 en anneau, recueillies dans la littérature et de notre observation, essayons de broser un éventuel tableau clinique dont serait responsable la malformation chromosomique.

L'âge moyen des parents au moment de la naissance est de 28,6 ans pour le père et 25,8 ans pour la mère. Dans aucun cas il n'a été relevé de malformations dans la famille pouvant évoquer une anomalie chromosomique. Le caryotype des parents a toujours été trouvé normal. Il ne semble pas y avoir d'interaction chromosomique.

A la naissance, ces enfants ont souvent un poids inférieur à la normale.

Les sujets atteints sont des deux sexes : 5 garçons et 6 filles.

Syndrome général :

Le retard mental et le retard staturo-pondéral sont notés dans presque toutes les observations.

	1 Wang	2 Genest	3 Lucas	4 Gropp	5 de Grouchy	6 Bernard	7 Lejeune	8 Palmer	9 Haentkens	10 Pettit	11 Propositus
Age du Père		31	24	27	37	33	19	29		23	35
Age de la Mère	23	31	25	26	27	25	22	26		22	31
Sexe	M	F	F	M	F	F	M	M	F	F	M
Retard staturo-pondéral					-	+	+	+		+	+
Retard mental	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Microcéphalie			+		-	+	+	+	+	+	+
Insertion basse cheveux					+			+			-
Malformations oreilles				-			+	-	-		+
Oreilles implantées bas				+		+		+	+	+	+
Créscie oreille moyenne	+	+									-
Hypertélorisme	+	+	-	-	+	+	+	+	+		+
Epicanthus	+	+	-		+	+	+	-	+		-
Prognathisme										+	+
Strabisme						+			+		-
Inclinaison antimongoloïde								+	-	+	+
Alaïs ogival				+						-	+
Fissure palatine			+			+			-	-	-
Micrognathie			+	+				-			+
Caries dentaires											+
Coins des lèvres tombants							+	+		+	+
Strabisme											
Perigium colli					+			+			-
Cart. anormal des mamelons					+		+			+	+
Costes horizontales					+	+					-
Manins trapues				+				+			-
Doigts courts			-					+			-
Doigts en fuseau									+	+	+
Doigts fléchis						5°	+				-
Syndactylies				-		3-4				-	-
Insertion du pouce						basse		basse	basse	basse	
Ed bot		+						+			-
Palons saillants		+		+			+	+			-
Syndactylies	2-3							-	2-3	-	-
Autres malf. orteils		+						+		-	-
Luxation de hanche		-	+								-
Œdème											+
Cardiopathie				+			-	+		-	+
Malformation rénale				+					+	-	-
Malf. organes génit. ext.				-			+	-			-
Anomalies aux dermatoglyphes			-	-	+	+	+	+		+	+
Pourcentage des anneaux	100	100	66	100	100	100	88	100		100	100

Syndrome dysmorphique :

Malformations céphaliques : la microcéphalie est notée sept fois, elle n'est absente qu'une fois.

Les oreilles sont souvent anormales, implantées bas. La surdité est notée deux fois, et deux autres malades ont un audiogramme perturbé.

Au niveau des yeux l'hypertélorisme et l'épicanthus sont très fréquents, le strabisme est noté deux fois ; le ptosis est noté deux fois.

Malformations du tronc : les côtes horizontales sont notées deux fois, l'écartement anormal des mamelons quatre fois.

Malformations des membres : les extrémités sont le plus touchées : mains trapues, doigts courts ou en fuseau, insertion basse du pouce (notée quatre fois), doigts fléchis ou syndactylies.

Les pieds ne sont pas épargnés ; le pied-bot est noté deux fois, et le talon saillant quatre fois. Les malformations des orteils sont fréquentes : syndactylies, insertions anormales.

Malformations viscérales : trois observations dont la nôtre mentionnent une cardiopathie congénitale.

Deux malformations rénales sont notées.

Les dermatoglyphes :

Ils ont été pratiqués dans 8 observations et se sont révélés anormaux dans 6 cas. La fréquence anormale des tourbillons au niveau des doigts semble être l'anomalie la plus typique, elle est relatée cinq fois.

L'étude des groupes sanguins a permis d'éliminer les locus des groupes MNS-Rhésus-Kidd et Kell, des extrémités du chromosome 18 perdues lors de la formation de l'anneau.

Il apparaît donc que le massif crânio-facial, les extrémités des membres et les viscères sont les lieux d'élection des différentes malformations. S'il existe des analogies entre ces observations prises une à une, il semble difficile de tirer une esquisse de "syndrome du 18 en anneau".

Le retentissement phénotypique de l'aberration chromosomique est dû à la perte de matériel chromosomique qui est en fait, nous l'avons vu, la cause de la transformation en anneau du chromosome. La quantité de matériel génétique perdu lors de la réalisation de l'anneau peut varier très largement d'un cas à l'autre et explique les différences symptomatiques rencontrées chez ces malades. Par ailleurs, une malformation, l'hypertélorisme par exemple, peut être observée dans le chromosome en anneau 18, dans la délétion du bras court du 18 ou dans celle du chromosome 4-5. L'écartement normal des yeux est-il sous la dépendance de plusieurs locus situés sur des chromosomes différents, la délétion d'un seul étant capable de provoquer un hypertélorisme ?



CHAPITRE III

CHROMOSOME 18 EN ANNEAU ET

SYNDROME DE DELETION DU BRAS COURT ET

DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 18

L'anneau étant issu d'une double délétion, il est logique de penser que les observations d'anneaux doivent être comparables aux observations de délétions. Il est intéressant de noter que deux cas de chromosomes en anneau, dans le groupe B, ont été décrits, dans les deux cas les malades avaient un phénotype de "syndrome du cri du chat" c'est-à-dire que le chromosome 5 en anneau avait entraîné les mêmes malformations que la délétion du bras court de ce même chromosome (61, 66).

La délétion du bras court du chromosome 18 (de GROUCHY et Coll., 25) est associée à : une débilité mentale plus ou moins marquée, un retard statural, des anomalies oculaires (hypertélorisme, ptosis, strabisme, épicanthus) des anomalies orbitaires, des oreilles anormales : implantées bas, mal ourlées et décollées, des caries dentaires, une brièveté et un aspect trapu des mains avec insertion haute du pouce ; des pieds parfois malformés : pieds-bots, syndactylies. Il existe également des signes inconstants tels qu'une micrognathie ou des signes de la série turnérienne tel qu'un pterigium colli. Des malformations ne sont observées qu'une fois : une cébocéphalie, une alopécie ou une cyclopie.

	11 Propositus	10 Petit	9 Haentkens	8 Palmer	7 Lejeune	6 Bernard	5 de Grouchy	4 Gropp	3 Lucas	2 Genest	1 Wang
DELETION DU BRAS LONG du CHROMOSOME 18											
Rétraction étage moyen face	-	+			-						
Menton saillant	-										
Anthélix très saillant	-	+			-						
Fossette scaphoïde profonde	-				-						
Hélix très ourlé	-	+			-						
Nodule jugal	-	+									
Fossettes sous-acromiales	-	-			-						
Hyperabduction des cuisses	-										
Doigts fuselés	+	+	+								
Tourbillons aux dermato- glyphes	+	+		+	+	-	+	-	-		
Atrésie oreille moyenne	-									+	+
Ecart. anormal mamelons	+	+			+						
Fossettes métacarpiennes	+										
Implant. anormal orteils	-	-	+	+						+	+
Oedèmes ou bourrelets chevilles	+										
Cardiopathie	+	-		+	-			-	+		
Anomalies organes génit. ext.	-			-	+				-		
Microcéphalie	+	+	+	+	+	+	-		+		
DELETION DU BRAS COURT du CHROMOSOME 18											
Hypertélorisme	+		+	+	+	+	+	-	-	+	+
Ptosis	+	+							-		
Strabisme	-		+			+			-		
Epicanthus	-		+	-	+	+	+		-	+	+
Anomalies orbitaires	-			+							
Oreilles implantées bas	+	+	+	+		+		+			
Oreilles mal ourlées	+										
Oreilles décollées	-				+						
Micrognathie	+			-				+	+		
Caries dentaires	+										
Brièveté des mains	-			+				+			
Insertion haute du pouce	-	-	-	-		-					
Pieds malformés	-	-	+	+	+			+		+	+
Pterigium colli	-			+			+				

Les dermatoglyphes semblent ne pas montrer d'anomalies.

On retrouve un certain nombre de malformations communes avec les observations rapportées de chromosome en anneau.

Débilité mentale : toutes les observations.

Anomalies oculaires : observations 1-2-5-6-7-8-9-10-11.

Anomalies des oreilles : observations 4-6-7-8-10-11.

Caries dentaires : observation 11.

Aspect trapu des mains : observations 4-8.

Pieds malformés : observations 1-2-4-7-8-9.

Notre malade présente sept analogies avec le syndrome de délétion du bras court : la débilité mentale, le retard statural, l'hypertélorisme, le ptosis, les malformations de l'oreille, la micrognathie, les dents cariées.

La délétion du bras long du chromosome 18 (LEJEUNE et Coll. , 37) est associée à : une rétraction de l'étage moyen de la face, un menton saillant, l'anthélix très saillant, fossette scaphoïde profonde, hélix très ourlé, nodule jugal, fossettes sous acromiales, hyperabduction des cuisses, doigts fuselés et fréquence élevée des tourbillons sur les pulpes digitales ; ceci pour les signes caractéristiques de cette délétion.

D'autres malformations sont inconstantes et moins caractéristiques. LEJEUNE (38) a noté sur une série de douze malades porteurs de la délétion :

"Une microcéphalie 12 fois ; une atrésie du conduit auditif interne 5 fois ; un écartement anormal des mamelons 3 fois ; des anomalies des organes génitaux externes 6 fois ; une cardiopathie 6 fois ; des fossettes métacarpiennes 6 fois ; une implantation anormale des orteils 6 fois ; des bourrelets ou oedèmes aux pieds 4 fois. "

La nature des oedèmes observés dans les cas de délétion du bras long du chromosome 18 n'est pas précisée.
Aucune étude lymphographique n'a été pratiquée.

Les malformations caractéristiques de cette délétion sont surtout retrouvées dans l'observation n° 10 qui présente presque tous les traits typiques de cette délétion. Dans les autres observations on ne note que les doigts fuselés (2 observations) et la présence exagérée de tourbillons aux dermatoglyphes digitaux (4 observations).

Parmi les autres malformations en commun, on note :

- atrésie de l'oreille moyenne : observation 1-2.
- écartement anormal des mamelons : observations 5-7-10-11.
- fossettes métacarpiennes : observation 11.
- implantation anormale des orteils : observations 1-2-8-9.
- cardiopathie congénitale : observations 3-8-11.
- microcéphalie : observations 3-6-7-8-9-10-11.
- oedème : observation 11.

Notre malade présente sept malformations communes avec le syndrome de délétion du bras long : les doigts en fuseau, les tourbillons aux dermatoglyphes digitaux, les fossettes métacarpiennes, l'écartement anormal des mamelons, la cardiopathie congénitale, la microcéphalie et le lymphoedème, si l'on classe parmi les lymphoedèmes les oedèmes observés dans la délétion du bras long.

L'étude des groupes sanguins et sériques au cours des différentes observations de ces deux syndromes de délétion a permis d'exclure un certain nombre de gènes des extrémités du chromosome 18 : sont exclus du bras court les systèmes Rhésus - Kidd - MNS - Gm, sont exclus du bras long les systèmes Rhésus - MNS - Hp - Gm.

Notre observation a permis d'exclure le groupe Kell, ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été rapporté dans les observations de délétions ou d'anneau du chromosome 18.

C'est à partir de telles comparaisons d'observations de chromosomes en anneau et de délétion que de GROUCHY (1965) (26) put essayer de manière spéculative de schématiser une carte du chromosome 18.

Au terme de cette étude comparative, il apparaît que les malformations du chromosome en anneau ressemblent plus à celles des syndromes de délétion du bras court et du bras long qu'elles ne se ressemblent entre elles.

Tout se passe comme si on avait une famille (les délétions représentant les parents, les anneaux les enfants) dans laquelle les enfants ressemblent aux parents, mais sont très peu semblables entre eux.

Toutes les malformations dues à l'anneau se retrouvent dans l'un ou l'autre des syndromes de délétion.

Seul notre lymphoedème unilatéral n'est pas décrit et on peut poser la question : les oedèmes décrits dans le syndrome de délétion du bras long ne sont-ils pas des lymphoedèmes ?

Le fait que le chromosome ait pris une forme en anneau après la double délétion ne semble pas avoir entraîné d'autres malformations.

L'anneau est à l'origine de polymalformations parce qu'il y a eu perte de matériel chromosomique. Cette perte de matériel varie selon les cas ce qui explique les dissemblances entre les observations d'anneaux, elle réalise la somme d'une délétion partielle du bras court et du bras long ce qui explique les ressemblances avec ces deux délétions.

Il n'y a pas de point de soudure visible sur l'anneau donc pas de possibilités cytogénétiques d'apprécier l'importance de la délétion du bras court ou du bras long. L'aspect clinique peut parfois permettre de rattacher préférentiellement une observation à l'un ou l'autre des délétions : l'observation n° 10 (55) paraît plus proche du syndrome de délétion du bras long que de celui de délétion du bras court. Ceci n'est qu'une approximation étant donné les difficultés d'appréciation des symptômes. On peut alors supposer que dans ce cas la délétion a porté surtout sur le bras long du chromosome 18.

o o
o

CHAPITRE IV

LYMPHOEDEMES PRIMAIRES ET CHROMOSOMES EN ANNEAU

Rappel concernant les lymphoedèmes primaires et leur place dans le cadre général des oedèmes lymphatiques des membres inférieurs.

Les oedèmes lymphatiques peuvent être :

- Secondaires : d'origine infectieuse (bactérienne ou parasitaire) ou tumorale par cancer ou hémopathies.
- Primaires : par malformation des canaux lymphatiques. Il existe deux variétés :
 - a) une forme non héréditaire, congénitale d'extériorisation précoce ou tardive.
 - b) une forme héréditaire et familiale : le syndrome de MILROY - MEIGE - NONNE avec ses deux variétés :
 - = congénitale : les oedèmes existant dès la naissance, type le syndrome de MILROY - NONNE.
 - = tardive : type le syndrome de MEIGE.

Le syndrome de MILROY - MEIGE - NONNE se distingue du lymphoedème primaire congénital non héréditaire par son caractère familial dont la transmission génétique se ferait sur deux modes :

Mode autosomique dominant, ou, dans d'autres familles, transmission dominante et incomplètement liée au sexe afin d'expliquer la plus grande proportion des cas féminins généralement constatés.

Ce syndrome s'en distingue aussi par le fait que l'oedème des membres inférieurs constitue le seul signe clinique de la maladie et qu'il est toujours bilatéral.

Lymphoedème primaire et aberrations chromosomiques

Les anomalies chromosomiques sont plus fréquentes dans le lymphoedème primaire que dans la population générale.

P. F. BENSON (9) étudie les caryotypes de 37 malades porteurs de lymphoedème primaire : 31 caryotypes sont normaux, les six autres se répartissent ainsi :

- . 5 anomalies des gonosomes = XO/XX - XO - XO-XY et XY. Ces deux derniers cas ont des phénotypes féminins.
- . Une anomalie autosomique représentée par un chromosome en anneau dans le groupe G présent dans 4 % des leucocytes, mais non retrouvé dans les cultures de fibroblastes. Dans ce cas le lymphoedème est apparu à l'âge de 16 ans et persiste à l'âge de 35 ans.

Cette fréquence du lymphoedème dans les dysgénésies ovariennes a été noté à plusieurs reprises. Les oedèmes peuvent être présents dès la naissance, prédominer aux doigts et aux orteils, ils font alors partie du syndrome de BONNEVIE ULRICH.

Notre malade avait des chromosomes sexuels normaux XY et des organes génitaux externes de type masculin normalement développés pour son âge. Il apparaît comme étant le second cas d'autosome en anneau avec lymphoedème primaire.

LA LYMPHOGRAPHIE a apporté des données irremplaçables dans l'étude des oedèmes d'origine lymphatique permettant de mettre en évidence les altérations lymphatiques responsables.

KINMONTH (1960) dans une étude portant sur 192 patients porteurs de lymphoedèmes primaires a pu distinguer 4 groupes :

- 1°) 65 % d'hypoplasie des troncs lymphatiques avec diminution du nombre des lymphatiques.
- 2°) 15 % d'aplasie lymphatique où aucun lymphatique n'est retrouvé.
- 3°) 14 % d'aspect varicofide des canaux lymphatiques qui sont dilatés et tortueux.
- 4°) 6 % de circulation rétrograde cutanée "Dermal Back Flow".

Notre malade qui présente des canaux dilatés et tortueux dans la région inguinale d'une part et une circulation rétrograde avec "Dermal Back Flow" d'autre part, représente un mélange des groupes 3 et 4 de la classification de KINMONTH.

Ces aspects décrits par KINMONTH sont aussi retrouvés dans le lymphoedème du syndrome de TURNER, et dans le lymphoedème du syndrome de MILROY - MEIGE - NONNE. Il ne semble pas y avoir d'aspect lymphographique pathognomonique de l'un ou l'autre de ces oedèmes.

CHAPITRE V

LES DONNEES EXPERIMENTALES ET

LES DONNEES COMPLEMENTAIRES

APPORTEES PAR LA PATHOLOGIE HUMAINE

Les données expérimentales :

En génétique fondamentale, le chromosome en anneau est connu de longue date. Il est rare qu'il existe spontanément dans le caryotype d'une espèce végétale (Crepis ; Navashin 1930 - Maïs zea ; Mc Clintock 1932) ou animale (Drosophile ; L. V. Morgan 1932). Il fut le plus souvent décrit dans du matériel irradié :

Dans le maïs (Mc Clintock 1938, 47) l'anneau ne paraît pas stable, il souffre au cours de la mitose avec formation d'anneaux dicentriques enclavés ou unis par une torsade. Les anneaux présentent de grandes variations dans la taille et la forme, ils peuvent être perdus par la cellule.

Chez la drosophile (L. V. Morgan) l'anneau est plus stable et semble n'intéresser que les gonosomes.

Dans l'espèce humaine :

(1) Le chromosome en anneau n'a jusqu'à ce jour encore jamais été décrit chez des sujets sains, non malformés ni irradiés.

(2) Les premiers chromosomes en anneau furent décrits par LEVAN (1956, 43) dans des cellules de cancer de l'estomac et de cancer au poumon, puis ils furent décrits dans des leucoblastes chez un sujet présentant une leucémie.

(3) L'anneau fut aussi décrit après irradiation in vitro ou in vivo :

- L'irradiation in vitro de cellules humaines de type fibroblastique ou de leucocytes de sang circulant a montré des cassures chromosomiques et des aberrations par recombinaison des fragments, essentiellement des dicentriques mais aussi des chromosomes acentriques et des anneaux. La fréquence de ces aberrations en fonction de la dose peut être représentée sur une courbe : le pourcentage d'aberrations chromosomiques croît en fonction de la dose. Les anneaux semblent apparaître après une irradiation de 100 r (50).

- On conçoit que les études in vivo soient plus rares, mais leurs observations se multiplient. Les premières concernent des sujets souffrant de spondylarthrite ankylosante pour laquelle ils sont soumis à une radiothérapie étendue à toute la colonne vertébrale et au bassin. D'autres concernent des irradiations pour affection néoplasique, des irradiations professionnelles par les rayons X (48) et des irradiations accidentelles par les rayons gamma (16).

Les anomalies chromosomiques et notamment les anneaux ne sont trouvés que dans un faible pourcentage de cellules sanguines. Ces anomalies décroissent avec le temps, mais persistent longtemps après l'irradiation : un chromosome en anneau a été observé 5 ans après irradiation pour spondylarthrite ankylosante (14) et dans un autre cas 30 ans après la fin de l'irradiation pour cancer du col (72).

Dans ces cas l'anneau paraît donc stable et ne pas souffrir au cours de la mitose, à moins que le lymphocyte ait une durée de vie très longue (15) et l'anneau observé serait la lésion chromosomique engendrée par l'irradiation et non un chromosome fils.

(4) Les observations de chromosomes en anneau chez des sujets porteurs de malformations congénitales se multiplient. Les anneaux sont décrits dans les gonosomes où ils présentent de sensibles variations de taille. Ils sont aussi décrits dans tous les groupes, sauf le groupe F (chromosomes 19 et 20), de la classification de DENVER.

Nous avons étudié une observation de chromosome 18 en anneau et rappelé les observations de la littérature concernant l'anneau en 18. De ces dix observations, il ressort que le chromosome 18 en anneau est stable : il est présent dans 100 % des cellules dans huit observations.

Dans les deux autres cas :

- soit il s'agit d'une mosaïque (observation n° 3)
- soit (observation n° 7) l'instabilité relative de l'anneau a permis au clone majoritaire de persister (88 % de cellules à 46 chromosomes dont l'anneau) mais a induit la formation de deux clones réciproques haplo 18 ayant perdu l'anneau et triplo 18 partiel possédant deux anneaux (combinaison rare).

Dans toutes ces observations, l'anneau ne montre guère de variations dans la taille, mais des variations dans la forme.

Les cultures de fibroblastes (observations 2-7) permettent de dire que les cellules avec anneau sont moins résistantes à la culture que les cellules sans anneau.

Aucun de ces malades n'est porteur d'affection néoplasique, aucun n'a subi une irradiation qui puisse expliquer la présence de l'anneau.

CHAPITRE VI

LE CHROMOSOME EN ANNEAU :

SON ORIGINE, SON COMPORTEMENT AU COURS DE LA MITOSE,

SES VARIATIONS

Les données expérimentales, jointes aux données de la pathologie humaine, permettent d'entrevoir l'origine de l'anneau, son comportement au cours de la mitose et d'expliquer ses variations de forme et de taille.

L'origine de l'anneau

Si UPCOTT en 1932 attribue la formation de l'anneau à des "crossing over" au sein des chromatides d'un chromosome, il est admis aujourd'hui, et cela est confirmé par la pathologie humaine, que l'anneau résulte de la perte des extrémités d'un chromosome et de leur soudure.

Dans notre observation, comme dans la plupart des observations rapportées, l'anneau est présent dans toutes les cellules, il est probable que le chromosome en anneau soit présent dans un des gamètes parentaux, bien que le caryotype des parents ait toujours été normal.

Comportement au cours de la mitose

L'anneau est en général synchrone des autres chromosomes et donne naissance à deux anneaux fils identiques, monocentriques, dans chaque cellule fille.

Mais parfois apparaissent des anneaux dicentriques : anneaux enclavés ou anneaux reliés par un certain nombre de spires. Ceux-ci ont été vus dans le maïs, mais aussi en pathologie humaine (65).

Les dicentriques sont dus à des échanges de chromatides, échanges facilités par la configuration des chromatides en anneau ou par des phénomènes de torsion de celles-ci autour de leur axe. Ces dicentriques ont des centromères diamétralement opposés, la migration des deux centromères aux pôles de la cellule impose aux chromatides une tension qui peut provoquer leur rupture. La réplification d'un tel anneau peut être assimilée au clivage d'une bande de MOEBIUS (39).

- Dans le cas de deux chromosomes enclavés, la rupture d'un seul permet une ségrégation normale après recollement du chromosome cassé.
- Dans le cas d'anneaux unis par une torsade, il y a deux possibilités :

. ou la ségrégation est impossible car il faudrait plusieurs ruptures et l'anneau se pulvérise. On a pu voir ce phénomène en pathologie humaine avec les "débris" d'un tel chromosome dans le caryotype (65). Dans ce cas, la cellule à 46 chromosomes, dont l'anneau, donne donc naissance à deux cellules à 45 chromosomes. Il y a donc perte de l'anneau.

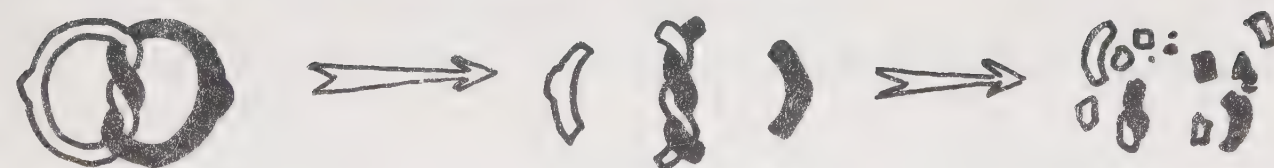
. ou la ségrégation est possible avec deux ruptures sur un anneau, donnant naissance à deux chromosomes de taille différente. La rupture d'une chromatide avec déroulement de celle-ci paraît peu probable du fait de la tension imposée par les centromères aux pôles opposés de la cellule.



Anneaux enclavés



Anneaux enclavés et variation de taille



Anneaux unis par une torsade

Différents aspects de l'anneau selon l'angle de vue



La présence de deux anneaux dans une même cellule pourrait être le résultat d'une non-disjonction.

Les variations de taille

Elles ne sont guère importantes en pathologie humaine, sauf dans les observations de gonosomes en anneau. Ces variations peuvent être expliquées par le cycle particulier que subit l'anneau dicentrique au cours de la mitose avec rupture et fusion :

Si la rupture se fait en deux points, elle entraîne la perte d'une certaine quantité de matériel chromosomique d'un anneau au profit de l'autre.

Ceci rend aussi compte de la difficulté d'analyser le phénotype d'individus porteurs d'un chromosome en anneau.

Les variations de formes

Dans notre observation notamment, l'anneau apparaît sous différentes formes : en 8, en diabolo, en anneau simple.

Ces variations sont explicables par :

- les différents stades de la mitose où le chromosome en anneau est observé,
- l'angle sous lequel est vu l'anneau, de face, de profil ou de trois-quarts.



CONCLUSIONS

La transformation d'un chromosome en anneau par rupture de ses extrémités est une éventualité rare en pathologie humaine.

Nous apportons la onzième observation de chromosome 18 en anneau.

La comparaison de ces observations n'aboutit pas à la description d'un "Syndrome du 18 en anneau", car la quantité du matériel chromosomique perdu lors de la formation de l'anneau peut varier très largement d'un cas à l'autre.

Il est plus logique de comparer ces observations aux syndromes de délétion du bras court et du bras long du chromosome 18 car l'anneau représente une double délétion : les malformations engendrées par le chromosome en anneau sont présentes dans l'un ou l'autre de ces syndromes.

Seul notre malade présente une malformation non décrite dans ces syndromes, mais souvent décrite dans des aberrations gonosomiques : le lymphoedème primaire.

Les données de la génétique fondamentale et les données cyto-génétiques en pathologie humaine tentent d'expliquer le comportement de l'anneau au cours de la mitose et les variations de matériel génétique qu'il peut entraîner.

Chez l'homme le chromosome en anneau existe dans quelques cellules après irradiation et dans toutes, ou à peu près toutes, les cellules de sujets porteurs de malformations congéni-

tales. Dans ces cas, on peut penser que l'anneau est issu d'un des gamètes parentaux ; si une éventuelle irradiation de la mère est recherchée dans toutes les observations, dans aucun cas malheureusement elle n'est recherchée chez le père. Il serait intéressant d'étudier les enfants des sujets porteurs de chromosomes en anneau après irradiation.

L'accumulation de nombreuses observations de chromosomes en anneau et l'analyse systématique de facteurs monomériques permettront sans doute dans l'avenir d'établir une carte du chromosome 18 pour lequel on a la chance de pouvoir comparer les monosomies partielles (délétions et anneaux) et la trisomie.

o o
o

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ADAMS (M. S.)
Palm prints and ring D chromosome. *Lancet*, 1965, 2, 494.
- 2 ARVAY (N.), PICARD (J. D.)
La Lymphographie. Etude radiologique et clinique des voies lymphatiques normales et pathologiques. Masson Editeur, 1963.
- 3 ATKINS (L.), SHYAM (S. P.), HAZARD (G. W.), OUELETT (E. M.)
Two cases with a C group ring autosome. *Annals Human genetics*, 1966, 30, 1.
- 4 ATKINS (L.), SCEERY (R. T.), KEENAN (M. E.)
An unstable ring chromosome in a female infant with hypotonia, Seizures and retarded development. *Journal of Medical genetics*, 1966, 3, 2, 134.
- 5 BAIKIE (A. G.), COURT BROWN (W. M.), JACOBS (P. A.), MILNE (J. S.)
Chromosome studies in human leukaemia. *Lancet*, 1959, 2, 425.
- 6 BAIN (A. D.), GAULD (I. K.)
Multiple congenital abnormalities associated with ring chromosome. *Lancet*, 1963, 2, 304.
- 7 BAIN (A. D.), FARQUHAR (J. W.)
A ring X chromosome in Dwarfism . *Lancet* 1965, 1, 820.
- 8 BATTACHARYA(P.)
Behaviour of the ring chromosome in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Roy. Soc. Edimb.* , 1950, 64, 199.
- 9 BENSON (P. F.)
Chromosome anomalies in primary lymphoedemia. *Lancet*, 1967, 461, 462.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ADAMS (M. S.)
Palm prints and ring D chromosome. *Lancet*, 1965, 2, 494.
- 2 ARVAY (N.), PICARD (J. D.)
La Lymphographie. Etude radiologique et clinique des voies lymphatiques normales et pathologiques. Masson Editeur, 1963.
- 3 ATKINS (L.), SHYAM (S. P.), HAZARD (G. W.), OUELETT (E. M.)
Two cases with a C group ring autosome. *Annals Human genetics*, 1966, 30, 1.
- 4 ATKINS (L.), SCEERY (R. T.), KEENAN (M. E.)
An unstable ring chromosome in a female infant with hypotonia, Seizures and retarded development. *Journal of Medical genetics*, 1966, 3, 2, 134.
- 5 BAIKIE (A. G.), COURT BROWN (W. M.), JACOBS (P. A.), MILNE (J. S.)
Chromosome studies in human leukaemia. *Lancet*, 1959, 2, 425.
- 6 BAIN (A. D.), GAULD (I. K.)
Multiple congenital abnormalities associated with ring chromosome. *Lancet*, 1963, 2, 304.
- 7 BAIN (A. D.), FARQUHAR (J. W.)
A ring X chromosome in Dwarfism . *Lancet* 1965, 1, 820.
- 8 BATTACHARYA(P.)
Behaviour of the ring chromosome in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Roy. Soc. Edimb.*, 1950, 64, 199.
- 9 BENSON (P. F.)
Chromosome anomalies in primary lymphoedemia. *Lancet*, 1967, 461, 462.

- 10 BLOOM (G. E.), GERALD (P. S.)
Ring D chromosome : A second case associated with anomalous
haptoglobin inheritance. Science, 1967, 156, 1746.
- 11 BERNARD (R.), STAHL (A.), GIRAUD (F.), HARTUNG (M.)
et BRUSQUET (Y.)
Encéphalopathie avec dysmorphie complexe et chromosome 17-18
en anneau. Annales de Pédiatrie, 1966, 36, 8.
- 12 BISHOP (A. M.), BLANK (C. E.), SIMPSON (K.) and DEWHURST (C. J.)
An XO/X ring chromosome mosaicism in an individual with normal
secondary sexual development. Journal of Medical genetics, 1966,
3, 129.
- 13 BRAY (P. F.), MUKHERJEE (B. B.)
A chromosome anomaly in a infant with degenerative disease of
the central nervous system. Journal of Pediatrics, 1963, 62, 2, 230.
- 14 BUCKTON (K. E.), JACOBS (P. A.), COURT BROWN (W. M.)
DOLL (R.)
A study of the chromosome damage persisting after X Ray therapy
for ankylosing spondylitis. Lancet, 1962, 2, 676.
- 15 BUCKTON (K. E.), COURT BROWN (W. M.) SMITH (P. G.)
Lymphocyte survival in men treated with X Ray for ankylosing
spondylitis. Nature, 1967, 214, 470.
- 16 CARATZALI (A.), STEFANESCU (D. T.), POPESCU (H. I.)
Anomalies chromosomiques après irradiation par de petites
doses de rayons gamma. Presse Médicale, 1967, 32, 1637.
- 17 DESTINE (M. L.), PUNNET (H. M.), THOVICHIT (S.),
DIGEORGE (A. M.), WEISS (C.)
La délétion partielle du bras long du chromosome 18 (Syndrome 18Q-)
Rapport de deux cas. Annales de génétique, 1967, 10, 2, 65.
- 18 DIGRADO (F.), MENDES (F. T.), SCHROEDER (E.)
Ring chromosome in a case of di Guglielmo syndrome. Lancet,
1964, 2, 1243.
- 19 FISCHER (G. W.)
Ring chromosome mosaicism in a severely sub normal child
with multiple congenital malformations. J. Ment. Defic. Res. ,
1965, 9, 39.

- 20 GENEST (P.), LECLERC (R.), AUGER (C.)
Ring chromosome and partial translocation in the same cell.
Lancet, 1963, 1, 1426.
- 21 GERALD (P. S.), WARNER (S.), SINGER (J. D.), CORCORAN (P. A.),
UMANSKY (I.)
A ring D chromosome and anomalous inheritance of haptoglobin type.
Journal of Pediatrics, 1967, 70, 172.
- 22 GORDON (R. R.), COOKE (P.)
Ring 1 chromosome and microcephalic dwarfism. Lancet, 1964,
2, 1212.
- 23 GROPP (A.), JUSSEN (A.), OFTERINGER (K.)
Multiple congenital anomalies associated with a partially ring
shaped chromosome probably derived from chromosome n° 18 in
man. Nature, 1964, 202, 829.
- 24 GROUCHY (J.) de, LEVEQUE (B.), DEBAUCHEZ (C.), SALMON (Ch.),
LAMY (M.), MARIE (J.)
Chromosome 17-18 en anneau et malformations congénitales chez une
fille. Annales de génétiques, 1964, 7, 18.
- 25 GROUCHY (J.) de, BONNETTE (J.), SALMON (Ch.)
Délétion du bras court du chromosome 18. Annales de génétique,
1966, 9, 19.
- 26 GROUCHY (J.) de
Chromosome 18 : a topologic approach. The Journal of Pediatrics,
1965, 66, 414.
- 27 GROUCHY (J.) de, LAMY (M.)
Etude des chromosomes humains à partir de leucocytes sanguins.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. , 1961, 6, 825.
- 28 GROUCHY (J.) de, VALLEE (G.), LAMY (M.)
Analyse chromosomique de cellules humaines sanguines et
médullaires après irradiation in vitro. Comptes-rendus de
l'Académie des Sciences, Paris, 1963, 257.
- 29 GROUCHY (J.) de, ROYER (P.), SALMON (C.), LAMY (M.)
Délétion des bras longs du chromosome 18. Path. Biol. , 1964,
12, 579.
- 30 HAENTHENS (P.)
Chromosome 18 en anneau. Archives Françaises de Pédiatrie,
1967, 8, 964.
- 31 HECHT (F.), WELEBER (R. G.), GIBLETT (E. R.)
Chromosome Anomalies. Lancet, 1967, avril, 15.

- 32 HUSTINX (T. W. J.), STOENLING (G. B.)
A ring X chromosome in part of the somatic cells of a patient with some characteristics of the Turner Syndrome. *Genetica*, 1964, 35, 1.
- 33 INSLEY (J.)
Syndrome associated with a deficiency of part of the long arm of chromosome n° 18. *Archives of disease in childhood*, 1967, 42, 222, 140.
- 34 JACOBSEN (P.)
A ring chromosome in the 13-15 group associated with microcephalic dwarfism mental retardation and emotional immaturity. *Hereditas*. Suède, 1966, 55, 23, 188.
- 35 JEUNE (M.), LAMIT (J.), MICHEL (M.), FOURNIER (P.), LAURENT (C.), NIVELON (A.)
Un cas de chromosome 18 en anneau. *Pédiatrie*. 1967, à paraître.
- 36 KINMONTH (J. B.), TAYLOR (G. W.), TRACY (G. D.), MARSH (J. D.)
Primary lymphoedema. Clinical and lymphographic studies of a series of 107 patients in which low limbs were affected. *British Journal of Surgery*, 1957, XLV, 189, 1.
- 37 LEJEUNE (J.), BERGER (R.), LAFOURCADE (J.), RETHORE (M. O.)
La délétion partielle du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Annales de génétique*, 1966, 1, 32.
- 38 LEJEUNE (J.), BERGER (R.), RETHORE (M. O.), LAFOURCADE (J.), DUTRILLAUX (B.), CANLORBE (P.) et LABRUNE (B.)
Deux cas de syndrome 18 Q - en mosaïque 46 XX/46 XX 18 Q - *Annales de génétique*, 1967, 10, 18.
- 39 LEJEUNE (J.), rapporteur TURPIN (R.)
Modèle théorique de la répartition des duplications et des déficiences des chromosomes en anneau. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 1967, 264, 2588.
- 40 LEJEUNE (J.), RETHORE (M. O.), BERGER (R.), BAHEUX (G.), CHABRUN (J.)
Sur un cas de chromosome 18 en anneau. *Annales de génétique*, 1966, 9, 4, 173.

- 41 LEJEUNE (J.), BERGER (R.), RETHORE (M. O.),
ARCHAMBAULT (C.), JEROME (H.), THIERRY (S.),
AICARDI (J.), BROYER (M.), LAFOURCADE (J.),
CUVEILLER (J.), TURPIN (R.)
Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. Comptes-
rendus de l'Académie des Sciences, Paris, 1964, 259/22, 4187.
- 42 LEJEUNE (J.), BERGER (R.), RETHORE (M. O.), PAOLINI (P.),
BOISSE (J.), MOZZICONACCI (P.)
Sur un cas de délétion partielle du bras court du chromosome 18
résultant d'une translocation familiale 18 c $\searrow$ 17. Annales de
génétique, 1966, 9, 27.
- 43 LEVAN (A.)
Self perpetuating ring chromosome in two human tumours.
Hereditas, 1956, 42, 366.
- 44 LINDSTEN (J.), TILLINGER (H. G.)
Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal
dysgenesis. Lancet, 1962, 1, 593.
- 45 LUCAS (M.), KEMP (N. H.), ELLIS (J. R.), MARSHALL (R.)
A small autosomal ring chromosome in a female infant with
congenital malformation. Annals of Human genetics, 1963, 27, 189.
- 46 LUERS (T.), STRUCK (E.), NIVINNY STICKEL (J.)
Self perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis.
Lancet, 1963, 2, 887.
- 47 Mc CLINTOCK (B.)
The production of homozygous deficient tissues with mutant
characteristics by means of the aberrant mitotic behaviour of
ring shaped chromosome. Genetics, 1938, 23, 315, 376.
- 48 MOURIQUAND (C.), PATET (J.), DARNAULT (J.), GILLY (C.),
JALBERT (P.) et WOLFF (C.)
Chromosomes et radiations : Etude de 12 sujets professionnelle-
ment exposés et porteurs de radiodermes. Bulletin d'Information
Scientifique et Technique du C. E. A. , 1965, 94, 3.
- 49 MOURIQUAND (C.), GILLY (C.), PATET (J.) et JALBERT (P.)
Etude de 1 000 caryotypes chez des sujets non irradiés. Comptes
rendus des Séances de la Société de Biologie, 1967, 161, 2, 341.

- 50 MOURIQUAND (C.), PATET (J.), GILLY (C.) et WOLFF (C.)
Chromosomes et radiations : Etude in vitro de l'action des
Rayons X sur les lymphocytes humains. Rapport C. E. A. , 1966,
R. 3007.
- 51 MUKERJEE (D.), BURDETTE (W. J.)
Multiple congenital anomalies associated with a ring 3 chromo-
somes and translocated 3/X chromosome. Nature, 1966, 212, 153.
- 52 NEIMANN (N.), DUCAS (J.), GILGENKRANTZ (S.), PETERS (A.)
Un cas de chromosome en anneau du groupe 13-15. Archives
Françaises de Pédiatrie, 1967, 5, 584.
- 53 PALMER (C. G.), FARRED (N.), MERITT (A. D.)
Ring chromosome 18 in a patient with multiples abnormalities.
Journal of Medical genetics, 1967, 4, 2, 117.
- 54 PAOLINI (P.), BERGER (R.), RETHORE (M. O.), LAFOURCADE(J.),
LEJEUNE (J.)
Sur un cas de chromosome X en anneau. Annales de génétique,
1966, 9, 78.
- 55 PETIT (P.), PONCELET (R.)
Un nouveau cas de chromosome 18 en anneau (18 r). Annales de
génétique, 1967, 10, 3, 134.
- 56 PFEIFFER (RAQ.), BUCHNET (T.)
Absence of late replication of an human X ring chromosome.
Nature, 1964, 204, 804.
- 57 QUEVAUVILLIERS (J.)
Le syndrome de Milroy-Meige-Nonne. Thèse, Paris, 1965.
- 58 REISMAN (L. E.), DARNELLA (A.), MURPHY (J. W.)
Abnormalities with ring chromosome. Lancet, 1965, 2, 445.
- 59 ROBERT (J. M.)
La génétique et la vie. Cahiers Médicaux Lyonnais, 1966, 42, 3.
- 60 ROHDE (R. A.), LEE (A.), SAPIN (S.)
A new trisomy translocation chromosome. Lancet, 1963, 2, 1309.
- 61 ROHDE (R. A.), TOMPKINS (R.)
Cri du chat du to a ring B chromosome. Lancet, 1965, 1075.

- 62 SALMON (Ch.), ROPARTZ (C.), de GROUCHY (J.), LEJEUNE (J.), SALMON (D.), RIVAT (L.), ROUSSEAU (P. Y.), LIBERGER (G.), DELARUE (F.)
Exclusion de certaines localisations autosomiques des gènes de groupes sanguins et sériques. Annales de génétique, 1966, 9, 1.
- 63 SANDLER (L.)
The meiotic mechanics of ring chromosomes in female drosophila melanogaster. Presented at the symposium on genes and chromosomes. Buenos Aires. Cancer Institute Monograph. , 1965, 18.
- 64 SERVELLE (M.)
Oedèmes chroniques des membres chez l'enfant et chez l'adulte. Masson éditeur, 1962.
- 65 SMITH WHITE (S.), PEACOCK (W. J.), TURNER (B.), DEN DULK (G. M.)
A ring chromosome in man. Nature, 1963, 197, 102.
- 66 STEELE (M. W.), BREG (W. R.), EIDELMAN (A. I.), LION (D. T.), TERZAKIS (T. A.)
- A B group ring chromosome with mosaicism in a new born with cri du chat syndrome. Cytogenetics 1966, 5, 419.
- 67 TEPLITZ (R. L.), MILLER (D.), HANSSON (K. M.), RUNDALL (T. S.)
A human ring D. chromosome associated with multiple congenital abnormalities. Journal of Pediatrics, 1967, 70, 6, 936.
- 68 TOUGH (I.), BUCKTON (K. E.), BAIKIE (A. G.), COURT BROWN (W. M.)
X Ray induced chromosome damage in man. Lancet, 1960, 2, 849.
- 69 TURNER (B.), JENNINGS (A. N.), DENDULK (G. M.), STAPLETON (T.)
A self perpetuating ring chromosome. Med. J. Aust. , 1962, 2, 56.
- 70 TURPIN (R.) et LEJEUNE (J.)
Les chromosomes humains. Gauthier-Villars Editeurs, 1965.
- 71 WANG (H. G.), MELNYCK (J.), Mc DONALD (L. T.), UCHIDA (I. A.), CARR (D. H.), GOLDBERG (B.)
Ring chromosomes in human beings. Nature, 1962, 195, 733.
- 72 WARREN (S.), MEISNER (L.)
Chromosomal changes in leucocytes of patients receiving irradiation therapy. J. A. M. A. , 1965, 193, 5, 351.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES OBSERVATIONS	
Observations de la littérature	3
Observation personnelle	18
CHAPITRE II : ESSAI DE DESCRIPTION DU SYNDROME	
POLYMALFORMATIF CORRESPONDANT AU	
CHROMOSOME 18 EN ANNEAU	31
CHAPITRE III : CHROMOSOME 18 EN ANNEAU ET	
SYNDROMES DE DELETION DU BRAS COURT ET	
DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 18	35
CHAPITRE IV : LYMPHOEDEMES PRIMAIRES ET	
CHROMOSOMES EN ANNEAU	41
CHAPITRE V : LES DONNEES EXPERIMENTALES ET	
LES DONNEES COMPLEMENTAIRES APPORTEES	
PAR LA PATHOLOGIE HUMAINE	44
CHAPITRE VI : LE CHROMOSOME EN ANNEAU :	
SON ORIGINE, SON COMPORTEMENT AU COURS	
DE LA MITOSE, SES VARIATIONS	47
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

